

TRANSFERREAKTIONEN MIT HILFE VON Pb-IV-ACETAT—III¹

ZUR UMSETZUNG VON STEROIDEN MIT (CH₃)₃SiN₃-Pb(OAc)₄

K. KISCHA² und E. ZBIRAL

Organisch-chemisches Institut der Universität Wien

(Received 1 November 1969; Received in the UK for publication 20 November 1969)

Zusammenfassung—Die Umsetzung von $\Delta^{5,6}$ -Steroiden 1–4 mit den im Titel angeführten System liefert in einer stereospezifischen Reaktion die bisher noch unbekanntenen 7- α -Azidosteroide. Aus dem Δ^2 -Cholesten entsteht auf diese Weise das 2- β -Azidocholestanon-3 und das 1- α -Azidocholesten. Die beiden letztgenannten Verbindungen sind ebenso noch nicht beschrieben. Die Anwendbarkeit der Oktantenregel von Djerassi *et al.* für den Azidchromophor³ in Allylposition wird diskutiert. Am Modell des 7- α -Azidocholesterinacetats wird die Überführbarkeit in das entsprechende 7- α -Aminocholesterin mittels LiAlH₄ aufgezeigt. Die in dieser Arbeit angeführten Ergebnisse unterscheiden sich wesentlich von denen, die bei der Umsetzung einfacher flexibler Olefinmodelle mit Pb-IV-acetat-(CH₃)₃-SiN₃ erhalten wurden.¹

Abstract— $\Delta^{5,6}$ -Steroids 1–4 react with the title compounds to give the yet unknown 7- α -azidosteroids. Δ^2 -Cholesten yields 2- β -azido-cholestan-3-one or 1- α -azidocholestene, both unknown in literature. The octant rule for the N₃-chromophore established by Djerassi *et al.*³ is discussed for the allylic azides. With 7- α -azidocholesterol as example it is shown that the 7- α -azidosteroids may be reduced by LiAlH₄ to give the 7- α -aminosteroids. The results of the present work are entirely different from those obtained by reaction of the title system with simple substrates.¹

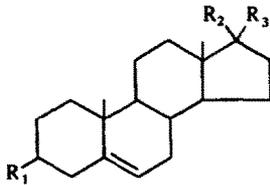
Wie wir kürzlich berichtet haben, gelingt es, mit Pb(OAc)₄-(CH₃)₃SiN₃ im molaren Verhältnis 1:4 unter Ausnützung des hohen Oxidationspotentials von Pb^{IV} zwei Azidgruppen oder eine Azid- und eine Acetoxygruppe gemeinsam an Doppelbindungen einfacher Olefine anzulagern.¹ Dabei entstehen 1,2-Diazido- und 1-Azido-2-acetoxyalkane. Als reagierende Pb^{IV}-Spezies wird man wohl mehr oder weniger mit Azidgruppen beladenes Pb^{IV} der Zusammensetzung Pb(OAc)_{4-n}(N₃)_n* (n = 1–4) anzusehen haben. Über ähnliche Ligandenaustauschphänomene an anderen lewissäureartigen Verbindungen wie z.B. SbCl₅ und SnCl₄ liegen sehr eingehende Untersuchungen vor.⁴ Das Konzept, Acetatreste in Pb(OAc)₄ durch Azidgruppen auszutauschen, wurde schon früher einmal aufgegriffen, konnte jedoch nicht realisiert werden.⁵ Der Autor spricht interessanterweise an einer Stelle dieser Arbeit von der Möglichkeit eines Azidtransfers auf organische Substrate.⁶ Er schreibt: "Wegen der grossen Zersetzlichkeit der Blei(IV)-Azidverbindungen scheidet eine Verwendung als Explosivstoff völlig aus. Es wird aber für wahrscheinlich gehalten, dass sie für die synthetische organische Chemie als Oxydation und zur Einführung der Azidgruppe eine gewisse Bedeutung erhalten könnten, wie das Bleitetraacetat, das bekanntlich oxydierend und acetylierend wirkt".

In der Absicht, nähere Details über den Ablauf dieser bisher unbekanntenen Azidgruppenübertragung zu erfahren, wählten wir für unsere weiteren Untersuchungen

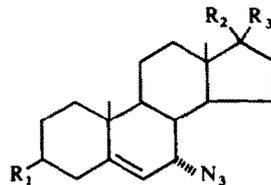
* Mit dieser Schreibweise soll nichts über die Molekularität der Pb^{IV}-Verbindung ausgesagt werden.

Doppelbindungen, die starr in ein Steroidgerüst eingebaut sind. Auch synthetische Aspekte waren bei der Wahl dieser Verbindungen ausschlaggebend. Überraschenderweise beobachteten wir nicht, wie unter Lit. 1) angegeben, eine Anlagerung zweier Azidgruppen bzw. einer Azid- und einer Acetoxygruppe, sondern die Aufnahme einer Azidgruppe in Allylposition bzw. die Umwandlung einer Doppelbindung in $-\text{CO}-\text{CH}(\text{N}_3)-$. Im Folgenden soll über die Resultate mit 3- β -substituierten Δ^5 -Steroiden sowie mit dem Δ^2 -Cholesten berichtet werden.

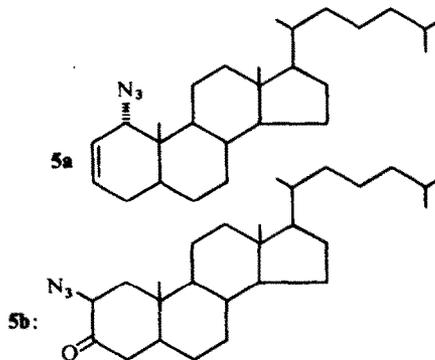
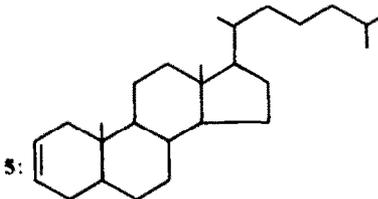
TABELLE 1



- 1: $R_1 = \text{OAc}$
 $R_2 = \text{H}, R_3 = \text{C}_8\text{H}_{17}$
 2: $R_1 = \text{OAc}$
 $R_2 = R_3 = \text{O}$
 3: $R_1 = \text{OAc}$
 $R_2 = \text{H}, R_3 = \text{COCH}_3$
 4: $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{C}_8\text{H}_{17}$



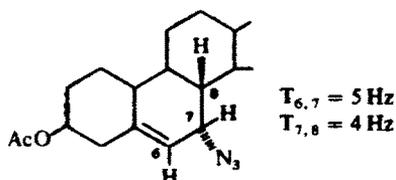
- 1a: $R_1 = \text{OAc}$
 $R_2 = \text{H}, R_3 = \text{C}_8\text{H}_{17}$
 2a: $R_1 = \text{OAc}$
 $R_2 = R_3 = \text{O}$
 3a: $R_1 = \text{OAc}$
 $R_2 = \text{H}, R_3 = \text{COCH}_3$
 4a: $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{C}_8\text{H}_{17}$



Die Verbindungen 1-4 ergeben die 7- α -Azidosteroide 1a-4a (Tabelle 1). Die Struktur wurde am Beispiel des 7- α -Azidocholesterinacetats 1a nachgewiesen und kann im Hinblick auf die gleichen spektroskopischen Eigenschaften von 2a-4a auch für diese Verbindungen gelten. Analyse und IR-Spektrum (2100 cm^{-1}) zeigen die Aufnahme einer Azidgruppe unter Erhalt einer Doppelbindung an. Das Massenspektrum zeichnet sich durch ein sehr charakteristisches Fragment ($\text{MG} - 102$) = ($\text{MG} - \text{AcOH} - \text{N}_3$) aus.

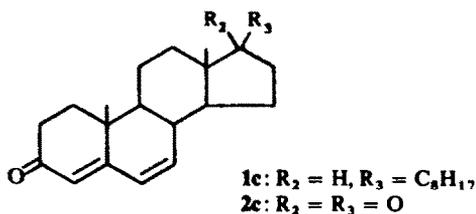
Die Analyse eines 100 MHz Spektrums ermöglichte in Kombination mit zwei Doppelresonanzversuchen eine eindeutige Zuordnung von Konstitution und Konfiguration für 1a. Bei niedrigerem Feld (3.5-5.5 ppm) erscheinen die Signale von 3 Protonen. Ein Dublett ($J = 5 \text{ Hz}$) eines vinyliischen Protons bei $\delta = 5.58 \text{ ppm}$, ein

Multipllett für das CH(OAc) Proton bei $\delta = 4.71$ ppm und ein Pseudotriplett ($J_{7,8} = 4$ Hz und $J_{6,7} = 5$ Hz) für das CHN₃-Proton bei $\delta = 3.58$ ppm. Dieses kommt durch Wechselwirkung des axialen H am C8 und des Vinylprotons am C6 mit dem äquatorialen H am C7 zustande. Bei Bestrahlung des Dubletts (5.58 ppm) ging das Pseudotriplett in ein Dublett ($J = 4$ Hz) $\delta = 3.57$ ppm über. Bestrahlung des Pseudotriplets bei (3.58 ppm) lieferte ein Singlett ($\delta = 3.58$ ppm). Daraus folgt, dass Dublett und Triplett miteinander gekoppelt sind. Hingegen besteht keine Kopplung mit dem Multipllett des CH(OAc) Protons.



Diese Befunde und die Grösse der beobachteten Kopplungskonstanten,⁶ welche den Diederwinkeln H_8H_7 (ca. 50°) und H_6H_7 (ca. 30°) entsprechen, sind nur mit der angegebenen Konstitution und Konfiguration vereinbar. Die Verbindungen **2a–4a** zeichnen sich ebenso durch analoge NMR-, IR- und Massenspektren aus. Auch die starke negative Drehung (vgl. hierzu lit. 7) sowie die unten zur besprechenden CD-Messungen sind in Übereinstimmung mit einem 7- α -Substituenten.

Bemerkenswert ist die ausgeprägte Abspaltbarkeit der Azidgruppe in **1a**. Sowohl bei katalytischen Hydrierungen als auch bei einer chemischen Reduktion mit Zn konnten nur stickstofffreie, nicht weiter untersuchte Folgeprodukte isoliert werden. Wandelt man **1a** zunächst in die freie Hydroxylverbindung **1b** um und unterwirft diese einer Oxydation mit Chromsäure, so gelingt es nicht, ein entsprechendes Azidoketon zu gewinnen, sondern man erhält an dessen Stelle unter Eliminierung von N₃H das Dienon **1c**.⁸ Auch aus **2a** entsteht unter Einhaltung dieser Reaktionsfolge das analoge Dienon **2c**.⁹



Diese Resultate stellen ebenso ein deutliches Indiz für die axiale Position der Azidgruppe am C7 in den Verbindungen **1a–4a** dar. Erst die Reduktion von **1a** mit LiAlH₄ ermöglichte den Zugang zum entsprechenden 7- α -Aminocholesterin **1d**. Dieses, sowie sein N-Acetylderivat **1e** stimmten in ihren Eigenschaften mit den in der Literatur angegebenen überein.¹⁰ Die Tatsache, dass die Azidgruppe in axialer Position eingeführt wird, weist auf eine kinetisch kontrollierte Reaktion hin. Dies

entspricht der plausiblen Vorstellung, dass die Attacke von der "Rückseite" her in einer Art "cage" Reaktion erfolgt. Dass dabei freie Azidradikale eine Rolle spielen, halten wir nicht für sehr wahrscheinlich. Denn eine Umsetzung von **2** mit $\text{NaN}_3\text{—H}_2\text{O}_2$ bzw. $\text{NaN}_3\text{—(CH}_3\text{)}_3\text{COOH}$ führt zur Anlagerung von zwei Azidgruppen an die Doppelbindung unter Bildung des stereochemisch nicht aufgeschlüsselten 5,6-Diazidoandrostan-3-ols.¹¹

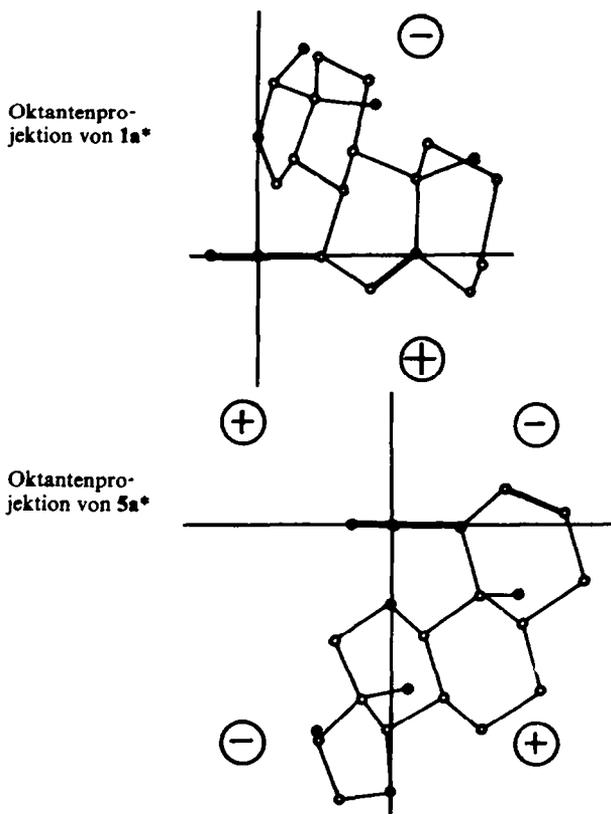
Δ^2 -Cholesten **5** ergibt unter den gleichen Reaktionsbedingungen, wie sie für **1–4** eingehalten wurden, in mässiger Ausbeute (23%) das 1- α -Azido-cholesten-2 **5a**. Diese Struktur ergibt sich auf Grund folgender Befunde. Analyse und IR-Spektrum (2100 cm^{-1}) zeigen die Aufnahme einer Azidgruppe unter Erhalt einer Doppelbindung an. Das 100 MHz Spektrum zeigt das CHN_3 Proton als Dublett ($J = 5\text{ Hz}$) bei $\delta = 3.5\text{ ppm}$ sowie zwei komplexe Signale für die beiden vinyllischen Protonen bei $\delta = 5.9\text{ ppm}$. Bestrahlung des Dubletts zeigte, dass eines der vinyllischen Protonen ($\delta = 5.8$) mit dem CHN_3 Proton gekoppelt ist, während das andere keine messbare allylische Kopplung zeigt. Dies entspricht einem Proton in Nachbarschaft zur Doppelbindung, wobei die CH-Bindung einen kleinen Diederwinkel mit der Ebene der Doppelbindung einschliesst. Eine ähnliche Situation liegt auch beim 7- α -Azidocholesterinacetat ($J_{6,7} = 5\text{ Hz}$ vgl. 0.003) vor. Das Vorzeichen des Circular-dichroismus ist positiv und entspricht genau den Erwartungen (vgl. unten). Bei einer 1- β -Konfiguration der Azidgruppe wäre nur bei einer stärkeren Verformung von Ring A eine gleich grosse Kopplung zwischen vinyllischem Proton und 1- α -H möglich (Diederwinkel ca. 90°). Das Vorzeichen des Circular-dichroismus müsste hier negativ sein (vgl. weiter unten) und dementsprechend ist eine solche Anordnung der Azidgruppe auszuschliessen. Die zweite mögliche Position der Azidgruppe am allyllischen C4 ist ebenso auszuschliessen. Denn bei einer 4- α -orientierten Azidgruppe müsste der entsprechende 4- β -H (axial) eine grosse Kopplung (ca. 10 Hz) mit dem axialen 5- α -H zeigen. Zudem müsste der Circular-dichroismus negatives Vorzeichen auf weisen. Eine 4- β -Konfiguration der Azidgruppe mit 4- α -H (äquatorial) sollte in Analogie zum 7- β -H im 7- α -Azidocholesterinacetat **1a** ein ähnliches Aufspaltungsbild erwarten lassen. Die Bildung der Letztgenannten Verbindung würde ausserdem einen äusserst unwahrscheinlichen Angriff von $\text{Pb(OAc)}_{4-n}(\text{N}_3)_n$ von der β -Seite her erforderlich machen.

Interpretation der CD-Kurven von **1a** und **5a**

Die kürzlich von Djerassi *et al.*³ angegebene Oktantenregel für den Azidchromophor veranlasste uns, die CD-Kurven der Verbindung **1a** und **5a** zu überprüfen. Die freie Drehbarkeit der C— N_3 Bindung in den von Djerassi vermessenen ges. Azidosteroiden erlaubt selten eine eindeutige Interpretation der Messresultate. Denn die erhaltenen Θ -Werte sind als Mittelwert aus der Summe aller möglichen Rotameren zu betrachten und sind in der Regel klein. Während beispielsweise der CD-Wert vom 7- α -Azido-3- β -cholestanolacetat $\Theta_{295} = -325^\circ$ beträgt, fällt der CD-Wert für das 7- α -Azido-3- β -cholesterinacetat **1a** (**1a**: $\Theta_{290} = -2040^\circ$) sowohl durch seine Vorzeichenumkehr als auch durch seinen numerisch sehr hohen Wert auf. Auch für das 1- α -Azidocholesten-2 **5a** liegt der CD-Wert ($\Theta_{288} = +1590^\circ$) gegenüber einem annähernd vergleichbaren Modell aus der gesättigten Reihe, dem 1- α -Azido-2- β ,3- β -dihydroxycholestan ($\Theta_{295} = +267^\circ$) um das 6-fache höher. Wir interpretieren dies als Folge einer Wechselwirkung des freien Endes der Azidgruppe

mit der Doppelbindung. Solche Wechselwirkungen zwischen dem elektrophilen terminalen N und einer nucleophilen Doppelbindung sind schon öfters beschrieben worden. So setzt beispielsweise die 1,3-Umlagerung von Allylaziden¹² eine solche Interferenz als Vorstufe für die Reaktion voraus. Auch die erhöhte Zerfallsbereitschaft von Aziden in einem Olefinmilieu¹³ entspricht dieser Vorstellung.

Im Falle der Verbindung **1a** und **5a** bewirkt diese Wechselwirkung eine Erhöhung des \ominus -Wertes auf zweifache Art: einmal durch Fixierung der Azidgruppe in einer bevorzugten Konformation, das andere mal durch Beeinflussung des $n-\pi^*$ -Übergangs des Azidchromophors durch die π -Elektronen der Doppelbindung. Dies ermöglicht eine eindeutige Vorhersage für das Vorzeichen des Cottoneffektes. Wie die Oktantenprojektionen zeigen, stimmen die so erhaltenen Vorzeichen mit den experimentellen überein. Was die eben angedeutete mögliche elektronische Wechselwirkung des π -Systems der Doppelbindung mit dem absorbierenden System der Azidgruppe betrifft, so sind für den ähnlich gelagerten Fall des dissymmetrisch eingebetteten Carbonylchromophors, wenn sich in sterisch fixierter β,γ -Position eine Doppelbindung befindet, bedingt durch den intensiveren $n-\pi^*$ -Übergang CD-Werte registriert worden, die um eine ganze Größenordnung höher liegen als für die gesättigten Verbindungen.¹⁴

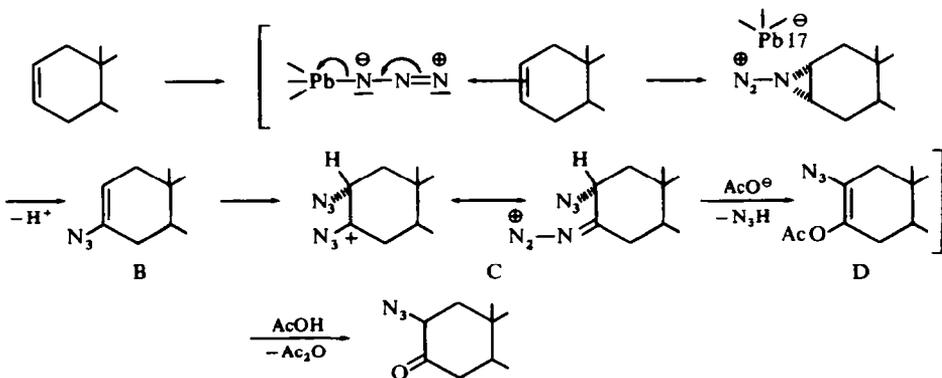


* Die Orientierung entspricht der von Djerassi (loc. cit) angegebenen. Das freie Elektronenpaar ist der links vom Koordinationsschnittpunkt angegebene Kreis. Die C_5 -Seitenkette des 5-Ringes wird nur durch einen Massenpunkt angedeutet.

Die Reaktionen, die zu den Verbindungen **1a**–**5a** führten, wurden alle bei Zimmer-temperatur durchgeführt (vgl. exp. Teil). Senkt man jedoch bei der Reaktion des Δ^2 -Cholestens die Reaktionstemperatur auf -15° , so ändert sich ihr Verlauf entscheidend. Es kommt zur Bildung des leicht zersetzlichen 2- β -Azidocholestan-3-ons **5b** (F.p. $86\text{--}90^\circ$), das wir durch Schichtchromatographie in 60% Ausbeute isolieren konnten. Auf die Möglichkeit der Bildung eines α -Azidoketons wurden wir schon bei der Umsetzung von Styrol mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4 \cdot (\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ hingewiesen. Hier entsteht das Phenacylazid als Nebenprodukt.

Unser Strukturvorschlag stützt sich auf folgende Befunde: Die Substanz zeigt im IR-Spektrum neben der Azidbande bei 2105 cm^{-1} eine Carbonylbande bei erhöhter Wellenzahl 1725 cm^{-1} . Die weitere stereochemische Zuordnung wird durch das NMR-Spektrum wahrscheinlich gemacht. Denn das für das CHN_3 Proton bei $\delta = 3.87\text{ ppm}$ liegende Signal entspricht in seiner Lage den analogen α -Halosteroiden mit äquatorialem Proton. Das diffuse Signal zeigt eine Halbwertsbreite von 5 Hz genauso wie es für die analogen axialen α -Halogenketone mit einem äquatorialem Proton in Nachbarschaft zu einer Carbonylgruppe zu erwarten ist.¹⁵ Bei axialer Lage des H (entsprechend einer äquatorialen Position des Halogens) wird dieser durch die beiden benachbarten Protonen von C1 zu zwei Dubletts aufgespalten.

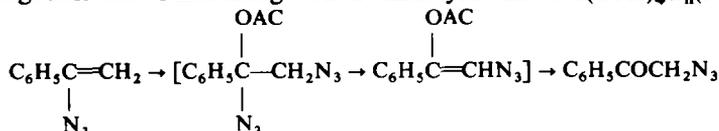
Die Reduktion von **5b** mit NaBH_4 liefert als Hauptprodukt das Cholestan-3- β -ol. Dieses, sowie seine Acetylverbindung sind identisch mit bekannten Proben.¹⁶ Es kommt also offensichtlich zunächst unter Eliminierung von N_3H zur Bildung des Cholesten-1-ons-3, von dem bekannt ist, dass es durch NaBH_4 in guter Ausbeute zum Cholestan-3- β -ol reduziert wird.¹⁶ Diese so ausgeprägte Eliminierung unter polaren Reaktionsbedingungen weist auf einen trans-diaxialen Eliminierungsmechanismus hin; sie stellt eine chemische Indiz für die axiale Anordnung der Azidgruppe in **5b** dar. Bemerkenswert ist, dass für die Bildung von **5b** aus dem Cholesten-2 zwei Äquivalente $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ verbraucht werden müssen. Dies kann nur so gedeutet werden, dass in der ersten Phase der Reaktion eine neue reaktive Molekel wahrscheinlich vom Typus eines Vinylazids **B** gebildet wird.



Hinweise dafür finden sich in der nachstehenden Arbeit. Die Bildung von **B** lässt sich mit der Auffassung in Einklang bringen, wonach $\text{Pb}(\text{OAc})_{4-n}(\text{N}_3)_n$ in einem push-pull Mechanismus "positives" Azid auf das C3 des Cholesten-2 überträgt. Das C3 wird bekanntlich unter platen Reaktionsbedingungen vom positiv polarisierten

Teil einer ketalolytisch aufspaltbaren Molekel (z.B. J in JN_3) angegriffen.¹⁸ Die Weiterreaktion von B zu 5b könnte man, wie aus der Abb. ersichtlich, wiedergeben. Eine zweite Molekel $Pb(OAc)_4-n(N_3)_n$ überträgt noch einmal "positives" Azid auf das durch die Azidgruppe negativ polarisierte C2 in B¹⁹ unter Bildung eines möglichen Ions C, das schliesslich über D in das Endprodukt 5b übergehen könnte.

Die eben dargelegten Vorstellungen zum Ablauf der Reaktion werden auch gestützt durch das Ergebnis der Umsetzung von α -Azidstyrol mit $Pb(OAc)_4-n(N_3)_n$ unter



den gleichen Reaktionsbedingungen. Denn hier gelang es tatsächlich, das erwartete Phenacylazid zu isolieren.*

* Über diese und ähnliche andere Reaktionen werden wir an anderer Stelle berichten.

EXPERIMENTELLER TEIL

Sämtliche Schmelzpunkte wurden im Kofler-Apparat (Thermometer-Ablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die 60-MHz-Kernresonanzspektren wurden auf einem Varian A-60 Spektrometer, die Infrarotspektren auf dem Spektrometer 237 der Fa. Perkin-Elmer in CCl_4 aufgenommen. Die Drehungen wurden mit dem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer in CHCl_3 , die Circularidichroismuskurven mit dem Dichrographen, Modell B, der Fa. Roussel-Jouan in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ bestimmt.

Bleitetraacetat wurde über KOH getrocknet und unter Lichtausschluss aufbewahrt.

Methylenchlorid wurde über P_2O_5 abdestilliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift. Die Umsetzung wurde in absolutem Methylenchlorid (100 ml pro Gramm Bleitetraacetat) durchgeführt. Das molare Mengenverhältnis betrug: Steroid: Trimethylsilylazid: Bleitetraacetate = 1:8:2.

Da der bei der Reaktion gebildete Niederschlag aus $Pb(N_3)_2$ bzw. $Pb(OAc)N_3$ besteht, wurden nie mehr als 5 g Bleitetraacetat in einem Ansatz verwendet. Desgleichen wurde die Filtration des Niederschlages unter geeigneten Vorsichtsmassnahmen durchgeführt.

Zu einer Lösung von etwa 2 Millimol Steroid in 150 ml abs. CH_2Cl_2 und ca. 2 Millimol (ca. 1.8 g) Bleitetraacetat im angegebenen Verhältnis wurde die entsprechende Menge Trimethylsilylazid zugestzt. Die Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt bis alles Oxydationsmittel verbraucht war (ca. 4–10 Stdn.) (bei Hydrolyse einer kleinen Probe entstand kein Niederschlag von PbO_2). Es wurde Wasser zugesetzt, der Niederschlag mittels einer Fritte abgetrennt und mit HNO_2 vernichtet. Die organische Phase wurde durch mehrmaliges Schütteln mit Wasser von Salzanteilen befreit, Säuren (wie HN_3 , entstanden aus unumgesetzten Trimethylsilylazid, oder CH_3COOH) mit Natriumhydrogencarbonatlösung entfernt, nochmals mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand auf Kieselgel (Merck 0.05–0.2 nm) chromatographiert.

Die chromatographische Trennung wurde dünn-schichtchromatographisch verfolgt. In allen Fällen wurde eine Stufensäule²⁰ (1. Stufe $\phi = 28$ mm, 1 = 160 mm, 2. Stufe $\phi = 23$ mm, 1 = 165 mm, 3. Stufe $\phi = 18$ mm, 1 = 165 mm, 4. Stufe $\phi = 13$ mm, 1 = 165 mm) verwendet. Die Dünn-schichtplatten wurden entweder mit 75% Schwefelsäure oder mit einer 2% igen Lösung von Cer(IV)sulfat in 2 n Schwefelsäure besprüht und durch vorsichtiges Erwärmen auf einer elektrischen Heizplatte entwickelt. Die Verbindungen 1a–4a geben mit 75% Schwefelsäure schon bei gelindem Erwärmen eine charakteristische Blaufärbung.

Spezieller Teil

7 α -Azidocholesterinacetat (7 α -Azidocholest-5-en-3 β -ol-acetat) 1a: 54% Rohprodukt nach Chromatographie mit Petroläther:Aceton = 9:1 Schmp. 113–114° aus Äthanol $\alpha_D = -264^\circ$ ($c = 0.93$); IR: 2100 cm^{-1} (Azid), 1735 cm^{-1} und 1230 cm^{-1} (Ester), 1665 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: $\delta = 0.66$ (C18 Methyl) $\delta = 1.02$ (C19 Methyl) $\delta = 4.7$ (CHOAc) $\delta = 3.5$ (CHN_3) $\delta = 5.56$ Dublett (vinyl. Proton); Massenspektrum: $m/e = 381$ (30%), $m/e = 367$ (100%); Circularidichroismus: $\Theta_{292} = -2040^\circ$ ($c = 0.25$) [$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{N}_3$, Ber: C, 74.15; H, 10.09; N, 8.95. Gef: C, 73.61; H, 9.63; N, 9.21%]. Das Dünn-schicht-

Reaktionsgemisches vor der Chromatographie zeigte neben 1a ($R_f = 0.45$) weitere Flecken bei $R_f = 0.35$, 0.27, 0.13 (Blaufärbung). Die zugehörigen Substanzen wurden nicht weiter untersucht.

Reduktion von 1a mit Lithiumaluminiumhydrid. 900 mg mehrfach umkristallisiertes 1a wurden, gelöst in abs. Äther, zu einer Lösung von 200 mg LiAlH_4 getropft. Es wurde drei Stunden am Rückfluss gekocht und dann vorsichtig mit feuchtem Äther, Wasser und verdünnter Salzsäure zersetzt. Dabei entstanden 790 mg (90%) eines Niederschlages von.

7 α -Aminocholesterinhydrochlorid. Schmp. 265–270°. Eine Analysenprobe hatte nach Umlösen mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ den Schmp. 270–272°. Das Kernresonanzspektrum in CD_3OD zeigte das charakteristische Dublett bei $\delta = 5.6$ ppm ($J = 5$ Hz) für das vinyliche Proton. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{NOCl}$. Ber: N, 3.20; Cl, 8.1. Gef: N, 3.63; Cl, 8.62%. Die Umwandlung in das 7- α -Aminocholesterin 1d erfolgte durch längeres Rühren des zwischen Benzol und 10%iger NaOH suspendierten Salzes. Nach dem Verschwinden desselben trocknete man die Benzolphase über K_2CO_3 . Es verblieben nach Abdestillieren des Lösungsmittels 90%.

7 α -Aminocholesterin 1d. Schmp. 142–143° (Lit.¹⁰ 140–142°). Massenspektrum: $m/e = 401$ (57%), $m/e = 384$ (49%), $m/e = 289$ (100%). $[\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}]$. Ber: N, 49. Gef: N, 3.50%. Acetylierung von 1d mit Pyridin-Acetanhydrid und Verseifung mit 5%iger alkoholischer KOH führte zum.

7 α -Acetamidocholesterin 1e. Schmp. 292–295° aus $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (Lit.¹⁰ 291–293°). $\alpha_D = -170^\circ$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 1:1$, $c = 0.37$), (Lit.¹⁰ $\alpha_D = -183^\circ$). $[\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_2]$. Ber: N, 3.16. Gef: N, 3.46%.

Hydrierung: 300 mg 1a wurden in der Schüttelzelle gelöst in Eisessig mit Adams-Katalysator hydriert. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte nur eine Neutralfraktion. Der Elementarrest auf Stickstoff war negativ. Es erfolgt also vollkommene hydrogenolytische Abtrennung der Azidgruppe.

Zink/Eisessig: 500 mg wurden gelöst in 100 ml Äther mit 3 ml Eisessig versetzt und danach 100 mg Zinkpulver zugegeben. Die Ätherlösung wurde nach 30 Minuten filtriert und salz- und säurefrei gewaschen. Der Äther wurde verdampft und der Rückstand mit 10% alkoholischer KOH verseift. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach der Aufarbeitung verbleibende Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G Merck, Benzol:Aceton = 1:1) gereinigt. Man erhielt zwei nahezu identisch wandernde Substanzen vom $R_f = 0.3$. Dieses Gemisch enthielt laut Elementaranalyse keinen Stickstoff. Es gab mit Tetranitromethan in Chloroform dieselbe Färbung wie Cholesterin.

7 α -Azidoandrosteronolacetat (7 α -Azidoandrost-5-en-17-on-3 β -ol-acetat) 2a (74%) nach Chromatographie mit Benzol:Aceton = 9:1 Umwandlungspunkt 145–149°, Schmp. 175–180° aus Äthanol, aus CCl_4 Schmp. 165°; $\alpha_D = -280^\circ$ ($c = 0.57$); IR: 2100 cm^{-1} (Azid), 1745 cm^{-1} (Carbonyl) 1735 cm^{-1} und 1230 cm^{-1} (Ester), 1679 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: $\delta = 0.92$ (C18 Methyl), $\delta = 1.18$ (C19 Methyl), $\delta = 4.7$ (CHOAc), $\delta = 3.8$ (CHN_3), $\delta = 5.72$ Dublett (vinyl. Proton); Massenspektrum: $m/e = 283$ (6%), $m/e = 269$ (100%). $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3]$. Ber: C, 67.90; H, 7.87; N, 11.31. Gef: C, 67.38; H, 7.77; N, 12.01%. Dünnschichtchromatogramm vor der Säulenchromatographie: $R_f = 0.55$ (2a), sowie kleinere Flecke bei $R_f = 0.37$ und 0.2 (Blaufärbung).

7 α -Azidopregnenolacetat (7 α -Azidopregn-5-en-20-on-3 β -ol-acetat) 3a (54%) nach Chromatographie mit Benzol:Aceton = 9:6 Schmp. 153–154° aus Äthanol, $\alpha_D = 202^\circ$ ($c = 0.8$); IR: 2100 cm^{-1} (Azid), 1735 cm^{-1} und 1230 cm^{-1} (Ester), 1705 cm^{-1} (Carbonyl), 1658 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: $\delta = 0.58$ (C18 Methyl), $\delta = 1.02$ (C19 Methyl), $\delta = 4.7$ (CHOAc), $\delta = 3.65$ (CHN_3), $\delta = 5.69$ Dublett (vinyl. Proton); Massenspektrum: $m/e = 311$ (45%), $m/e = 297$ (100%). $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{N}_3]$. Ber: C, 69.14; H, 8.33; N, 10.52. Gef: C, 69.16; H, 8.15; N, 10.89%. Dünnschichtchromatogramm vor der Säulenchromatographie: $R_f = 0.7$ (3a) sowie kleinere Flecke bei $R_f = 0.55$, 0.3 und 0.21 (Blaufärbung), (nicht näher untersuchte Produkte).

7 α -Azidocholesterylchlorid (7 α -Azido-3 β -chlorcholest-5-en) 4a (45%) nach Chromatographie mit Petroläther:Aceton = 9:1 Schmp. 87–94° aus Essigester/Äthanol, $\alpha_D = -227^\circ$ ($c = 1.00$); IR: 2100 cm^{-1} (Azid), 1665 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: $\delta = 0.67$ (C18 Methyl), $\delta = 1.06$ (C19 Methyl), $\delta = 3.75$ (CHCl), $\delta = 3.55$ (CHN_3), $\delta = 5.6$ Dublett (vinyl. Proton). $[\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{ClN}_3]$. Ber: C, 72.70; H, 9.94; N, 9.42; Cl, 7.95. Gef: C, 72.78–H, 9.80; N, 9.50; Cl, 8.02%. Dünnschichtchromatogramm vor der Säulenchromatographie: $R_f = 0.55$ (4a) sowie Flecken bei $R_f = 0.45$ und 0.3 (Blaufärbung), (nicht näher untersuchte Substanzen).

Oxydation der Verbindungen 1a und 2a

1a wurde mit 1% äthanolischer KOH durch 10 Minuten Kochen verseift. Es entstand:

7 α -Azidocholesterin 1b Schmp. 106–111° $\alpha_D = -266^\circ$ ($c = 0.62$); IR: 3610 cm^{-1} (Hydroxyl), 2100 cm^{-1} (Azid), 1665 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: Singlett bei $\delta = 0.68$ ppm (C18 Methyl), Singlett bei $\delta = 1.02$ ppm (C19 Methyl), Multipllett bei $\delta = 3.5$ ppm (OH, CHN_3), Dublett bei $\delta = 5.52$ ppm ($J = 5$ Hz) (vinyl).

Proton). [$C_{27}H_{45}ON_3$, Ber: N, 9.83; Gef: N, 9.56%]. Oxydation von **1b** bei 0° in Aceton nach den Angaben der Literatur²¹ ergab nach Chromatographie mit Petroläther:Aceton = 4:1 neben 25II Ausgangsmaterial.

Cholesta-4,6-dien-3-on 1c (55%) als kristallisierendes Öl vom Schmp. $69-73^\circ$ (Lit.⁸ 83°); NMR: Singlett bei $\delta = 0.74$ ppm (C18 Methyl), Singlett bei $\delta = 1.13$ ppm (C19 Methyl), Singlett bei $\delta = 5.7$ ppm (vinyl. Proton am C4), Singlett bei $\delta = 6.16$ ppm (vinylische Protonen an C6 und C7). Dieses Spektrum war deckungsgleich mit einer unabhängig synthetisierten Probe.⁸ Analog wurde **2a** verseift und der freie Alkohol ohne Charakterisierung wie oben oxidiert. Chromatographie mit Benzol:Aceton = 4:1 ergab.

Androsta-4,6-dien-3,17-dion 1c (84%) Schmp. $165-167^\circ$ (Lit.⁹ 171°) $\alpha_D = 136^\circ$ (Lit.⁹ 135°). $\lambda_{max} = 283$ nm (EtOH) $1g \epsilon = 4.35$ (Lit.¹⁰ $\lambda_{max} = 284$ nm, $1g \epsilon = 4.41$); NMR: Singlett bei $\delta = 0.97$ ppm (C18 Methyl), Singlett bei $\delta = 1.14$ ppm (C19 Methyl), Singlett bei $\delta = 5.73$ ppm (vinyl. Proton am C4), Singlett bei $\delta = 6.21$ ppm (vinylische Protonen am C6 und C7); IR: 1740 cm^{-1} (17-Carbonyl), 1660 cm^{-1} (3-Carbonyl), 1618 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} (Doppelbindungsbanden).

Umsetzung von Cholest-2-en bei Zimmertemperatur

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhielt man nach Chromatographie mit Petroläther:Aceton = 25:1.

1 α -Azidocholest-2-en 5a (23%) Schmp. $85-90^\circ$ $\alpha_D = 290^\circ$ ($c = 0.66$); IR: 2100 cm^{-1} (Azid), 1655 cm^{-1} (Doppelbindung); NMR: Singlett bei $\delta = 0.68$ ppm (C18 Methyl), Singlett bei $\delta = 0.91$ ppm (C19 Methyl), Dublett bei $\delta = 3.5$ ppm ($J = 5$ Hz) (CHN_3), Multiplett bei $\delta = 5.9$ ppm (vinyl. Protonen); Massenspektrum: $m/e = 383$ (100%), $m/e = 368$ (58%), $m/e = 354$ (22%), $m/e = 298$ (29%); Circular dichroismus: $[\Theta]_{-288} = 1590^\circ$ ($c = 0.175$). [$C_{27}H_{45}N_3$, Ber: C, 78.77; H, 11.02; N, 10.21. Gef: C, 79.36; H, 11.05; N, 10.15%]. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte, dass die Reaktion nicht einheitlich verlaufen war. Im Rohprodukt fanden sich neben dem Produkt ($R_f = 0.67$) noch folgende Substanzen: $R_f = 0.71$ (Ausgangsmaterial), $R_f = 0.55$ (**5b**), ferner nicht untersuchte Substanzen bei $R_f = 0.5, 0.4$ sowie 0.35 .

Umsetzung von Cholest-2-en bei $-15^\circ C$

Cholest-2-en und Trimethylsilylazid wurden in Lösung vorgelegt und das gelöste Bleitetraacetat langsam (ca. 2 Stunden) zugetropfelt. Es bildete sich ein tieferer Niederschlag. Nachdem alles Bleitetraacetat zugeetropfelt war, entfernte man das Kühlgefäß und liess langsam auf Zimmertemperatur erwärmen. Dabei verblasste die Farbe des Niederschlages. Nach ca. 4 Stunden wurde Wasser zugesetzt und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel Petroläther:Aceton = 25:1) des Rohproduktes zeigte ein weitgehend reines Produkt mit $R_f = 0.55$ (daneben geringe Mengen anderer Substanzen bei $R_f = 0.71, 0.67$ sowie $R_f 0.5$). Mit präparativer Dünnschichtchromatographie (präparative Kieselgel-Fertigplatten, Merck, 2 mm) im selben Laufmittel erhielt man.

2 β -Azidocholestan-3-on 5b (65%) Schmp. $85-88^\circ$ aus Äthanol, $\alpha_D = 55^\circ$ ($c = 0.62$); IR: 2105 cm^{-1} (Azid), 1725 cm^{-1} (Carbonyl); NMR: Singlett bei $\delta = 0.64$ ppm (C18 Methyl), Singlett bei $\delta = 0.91$ ppm (C19-Methyl), Multiplett bei $\delta = 3.87$ ppm (Halbwertbreite = 5 Hz) (CHN_3). [$C_{27}H_{45}ON_3$, Ber: C, 75.83; H, 10.61; N, 9.83. Gef: C, 75.50; H, 10.84; N, 9.56%]. Bei der Säulenchromatographie des Rohproduktes mit obigem Laufmittel tritt weitgehende Zersetzung ein. Es liess sich kein **5b** mehr isolieren; teilweise dürfte eine Epimerisierung zum 2α -Azidocholestanon-3 [F.p. $94-96^\circ$ (N_2 -Entwicklung)] erfolgen.

Reduktion von **5b**

5b wurde mit einem Überschuss von $NaBH_4$ drei Stunden in Äthanol am Rückfluss gekocht. Nach Chromatographie mit Petroläther:Aceton = 18:2:1 erhielt man 63% Cholestanol-3 β (Umwandlungspunkt 124° , Schmp. 142° aus Äthanol). Das IR-Spektrum war identisch mit einem in der Literatur beschriebenen.²² Der Mischschmelzpunkt mit authent. Cholestan-3 β -ol zeigte keine Depression. Im Dünnschichtchromatogramm waren neben dem Cholestanol-3 β ($R_f = 0.27$) noch Substanzen mit $R_f = 0.47, 0.42$ und 0.35 zu erkennen, die nicht näher charakterisiert wurden.

LITERATUR

- Als 2. Mitt. gilt: E. Zbiral und K. Kischka, *Tetrahedron Letters* 1167 (1969); Als 1. Mitt. gilt: E. Zbiral und K. Kischka, *Tetrahedron* **25**, 1545 (1969).
- Teil der Dissertation, Universität Wien 1969.
- C. Djerassi, A. Moscovitz, K. Ponsold und G. Steiner, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 347 (1967).
- H. Möller, *Z. anorg. allg. Chem.* **260**, 149 (1949).

- ⁶ N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applications of NMR-spectroscopy in Organic Chemistry*. Holden Day (1964).
- ⁷ L. Fieser und M. Fieser, *Steroide* S. 173. Verl. Chem. Weinheim (1961).
- ⁸ H. Danneberg und H. G. Neumann, *Liebigs Ann.* **675**, 109 (1964).
- ⁹ L. Ruzicka und W. Bosshard, *Helv. Chim. Acta* **20**, 328 (1937).
- ¹⁰ C. W. Shoppee, R. J. W. Cremlyn, D. E. Evans und G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.* 4364 (1957).
- ¹¹ F. Minisci, R. Galli und M. Cecere, *Gazz. Chim. Ital.* **94**, 67 (1964); *Chem. Abstr.* **61**, 4234 (1964).
- ¹² A. Gagneux, S. Winstein und W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5956 (1960).
- ¹³ K. E. Russel *Ibid.* **77**, 3487 (1955).
- ¹⁴ A. Moscowitz, A. E. Hansen, L. S. Forster und K. Rosenheck, *Biopolymers Symposia* No. 1, **75** (1964); A. Muscowitz, *Proc. Royal Soc. A.* **297**, 40 (1967); R. C. Cookson und S. McKenzie, *Proc. Chem. Soc.* 423 (1961).
- ¹⁵ K. L. Williamson und W. S. Johnson, *Ibid.* **83**, 4623 (1961).
- ¹⁶ R. Albrecht und Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **40**, 2216 (1957).
- ¹⁷ vgl. über das Azidoniumion, A. Streitwieser und S. Pulver, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1587 (1963).
- ¹⁸ F. W. Fowler, A. Hassner und L. A. Levy, *Ibid.* **89**, 2077 (1967).
- ¹⁹ A. S. Smith, J. H. Hall und R. O. Kan, *Ibid.* **84**, 485 (1962).
- ²⁰ G. A. Fischer und J. J. Kabara, *Anal. Biochem.* **9**, 303 (1964).
- ²¹ C. Djerassi, R. R. Engl und A. Bowers, *J. Org. Chem.* **21**, 1547 (1956).
- ²² A. Fürst, H. H. Kuhn, R. Scotini und H. H. Günthard, *Helv. Chim. Acta* **35**, 951 (1952).

Für die Unterstützung unserer Arbeiten sind wir der J. R. Geigy A.G., Basel, zu Dank verpflichtet. Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, 1010 Wien, Liebiggasse 5, sei ebenso für die Bereitstellung von Sachmitteln bestens gedankt.

Die Massenspektren nahm in dankenswerter Weise Herr Doz. Dr. J. Seibl (ETH Zürich) auf.

Für die Durchführung der Doppelresonanzversuche und deren Interpretation sei Herrn Prof. Dr. W. Philipsborn (Universität Zürich) bestens gedankt.

Für kritische Bemerkungen und Anregungen zu den CD-Werten von **1a** und **5a** danken wir Herrn Doz. Dr. G. Snatzke (Univ. Bonn) bestens.